

Syndrome De Wolcott-Rallison : A Propos De 4 Cas

Dr Farih Salma^{1*}, Dr Sefsafi Zakia ², Pr Latrech Hanane¹, Pr Imane Zineb²

¹: service d'Endocrinologie Diabétologie-Nutrition, Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI, Laboratoire d'épidémiologie et recherche clinique et santé publique, faculté de médecine et de pharmacie- Université Mohammed Premier –Oujda, Maroc

²: Unité de diabétologie pédiatrique, Hôpital d'Enfants Rabat- UM5S

*Auteur correspondant: Dr Salma FARIH, centre hospitalier Mohammed VI, 4806, 60049 Oujda Maroc,

Résumé: le syndrome de Wolcott-Rallison est une affection autosomique récessive rare, caractérisé par un diabète néonatal permanent insulino-dépendant, non auto-immun, avec une dysplasie osseuse intéressant les épiphyses et les métaphyses des os long, le pelvis et le rachis, et d'autres anomalies. Il est secondaire à des mutations du gène EIF2AK3 (pancreatic eukaryotic initiation factor 2 α kinase 3). Notre étude a porté sur 4 cas de Syndrome de Wolcott-Rallison suivis à l'unité de diabétologie- endocrinologie (P2), de l'Hôpital d'Enfants Rabat.

Mots-Clés: diabète néonatal, dysplasie osseuse épiphyso-métaphysaire, retard staturo-pondéral.

Date of Submission: 25-04-2020

Date of Acceptance: 08-05-2020

I. Introduction

Le syndrome de Wolcott-Rallison est une affection autosomique récessive rare, décrite pour la première fois par Wolcott en 1972 [1], il est caractérisé par un diabète néonatal permanent insulino-dépendant, non auto-immun, qui apparaît dans les premiers mois de la vie, généralement avant l'âge de 6 mois, avec une dysplasie osseuse intéressant les épiphyses et les métaphyses des os long, le pelvis et le rachis, et d'autres anomalies [2,3,4] : Episodes récurrents de cytolysse hépatique aigue, spontanément résolutifs, avec possibilités d'évolution vers une insuffisance hépatique chronique, Insuffisance pancréatique exocrine, Insuffisance rénale, Retard mental, Neutropénie.

C'est la première cause à évoquer devant un diabète néonatal permanent avec consanguinité des parents [3]. Il est secondaire à des mutations du gène EIF2AK3 (pancreatic eukaryotic initiation factor 2 α kinase 3), localisé sur le bras court du chromosome 12 [4,5], exprimé par les cellules β , et qui code pour une protéine transmembranaire (PERK), localisée dans le RE, qui détecte l'accumulation des protéines mal repliées, et régénère en réponse, les réactions adéquates pour maintenir l'intégrité cellulaire. [4]. En effet quand cette protéine transmembranaire (PERK) détecte l'accumulation des protéines de structure anormale (par défaut de repliement), elle active l'EIF2AK3 qui conduit à une phosphorylation inhibitrice de l'EIF2 (facteur initiateur de la traduction chez les eucaryotes), ce qui diminue la synthèse protéique, et en même temps augmente l'expression des facteurs de transcription qui régulent le métabolisme des acides aminés, et l'apoptose cellulaire. Ainsi, une mutation inactivatrice du gène EIF2AK3 conduit à l'augmentation anormale de la synthèse protéique malgré l'accumulation dans le RE des protéines de conformation et de structure anormale, ce qui majore l'état de stress au niveau du réticulum endoplasmique, et déclenche l'apoptose des cellules beta, [4,6,7,8]

Il a été également démontré que le dysfonctionnement de ce gène au niveau des ostéoblastes est responsable d'une ostéopénie. [9]

Cependant, ces mécanismes physiopathologiques n'expliquent pas tous les aspects cliniques associés au syndrome.

Dans la majorité des cas rapportés dans la littérature, les mutations du gène EIF2AK3 trouvées étaient à l'état homozygote (39/42 cas), et des mutations complexes à l'état hétérozygote ont été trouvées seulement chez 3/42 cas. [3,10]

Dans notre étude, nous présentons les observations de 4 patients, suivis pour syndrome de Wolcott-Rallison à l'unité de diabétologie-endocrinologie (P2), de l'Hôpital d'Enfants Rabat.

II. Matériel Et Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période de 12 ans, qui s'étend du janvier 2006 au Juillet 2018. Nous avons inclus dans cette étude tous les patients suivis au service P2 pour syndrome de Wolcott-Rallison, et dont le diagnostic du diabète a été fait avant l'âge de 6 mois.

L'étude a porté sur 4 cas de Syndrome de Wolcott-Rallison suivis à l'unité de diabétologie-endocrinologie (P2), de l'Hôpital d'Enfants Rabat.

L'analyse a été faite en recueillant les données a partir du registre du service de Pédiatrie 2, et des dossiers cliniques des malades.

L'étude génétique a été faite grâce a la collaboration avec le laboratoire de la génétique moléculaire de l'hôpital d'Exeter en Grande Bretagne.

Observation n° 1 : il s'agit de G.H., enfant de sexe féminin, née en octobre 1994, admise au service P2 en 2006 pour bilan d'ostéoporose généralisée et diabète mal équilibré, ayant comme antécédents une consanguinité 1^{er} degré, une grossesse menée a terme avec un poids de naissance de kg (-1kg), grand-mère et tante diabétiques type 2. G.H. est suivie depuis l'âge de 4 mois pour diabète néonatal diagnostiquée sur une histoire de syndrome polyuro-polydipsique de deux mois (couches trop mouillées et une appétence au biberon), la glycémie au moment du diagnostic était a 2,55g/l. la patiente a été mise initialement sous insuline mixte, et elle a été hospitalisée a plusieurs reprises avant l'âge de 12 ans pour décompensation acido-cétosique (DAC) et hypoglycémies. A l'âge de marche, G.H. a présenté des difficultés à marcher, avec une marche dandinante. En 2004, G.H. a présenté une fracture du tibia gauche traitée orthopediquement. En 2006, elle a été hospitalisée au service de traumatologie pédiatrique de Rabat puis adressée au service de diabéto-endocrinologie pédiatrique pour bilan d'ostéoporose généralisée et un diabète mal équilibré, et la patiente a été mise sous schéma conventionnel (insuline rapide et NPH). L'examen clinique a trouvé une patiente de bon développement psychomoteur, avec une marche dandinante, un genu valgum, des pieds plats en valgus. Un équinisme du pied gauche, un chevauchement des orteils, un genou gauche dévié à l'intérieur avec limitation de la mobilité.

Le bilan biologique a objectivé une anémie hypochrome microcytaire, une fonction rénale normale et un bilan phosphocalcique perturbé (calcémie basse, phosphoremie et Phosphatase alcaline élevées). Le bilan thyroïdien et le bilan hépatique étaient normaux. Le bilan d'auto-immunité du diabète n'a pas été réalisé.

Sur le plan radiologique, la radiographie du bassin a trouvé un remaniement articulaire coxo-fémorale, avec aplatissement des têtes fémorales, une verticalisation des toits des cotyles et un raccourcissement des cols fémoraux (dysplasie bilatérale, sévère des deux hanches avec coxa plana) et un aspect grêle des branches ilio et ischio-pubienne. La radiographie des genoux a trouvé un aplatissement des plateaux tibiaux avec une dysplasie des épiphyses et une importante déminéralisation osseuse diffuse avec un pincement de l'interligne. L'âge osseux était à 11 ans selon l'Atlas de Pyle et Greulich et index cortico-diaphysaire à 0,36. L'échographie (abdominale et pancréatique) est sans anomalie.

Observation n° 2: K.M. enfant de sexe féminin, née le 21/07/2005, issue d'un mariage consanguin (1^e degré), d'une grossesse menée à terme avec un poids de naissance de 2800g (-2DS). Pas d'histoire familiale de diabète. A l'âge de 6 mois, K.M. a été hospitalisée au service P2 (unité de diabéto-endocrinologie de l'hôpital d'enfant de Rabat) pour décompensation acido-cétosique sévère, avec déshydratation et une glycémie Hi. K.M. a bénéficié d'une réhydratation progressive et une insulinothérapie en IVL puis sous schéma conventionnel a dose de 0,6 UI/kg/j.

Au moment du diagnostic : l'HbA1c était à 6,8%, le bilan thyroïdien et hépatique étaient normaux. Le bilan d'auto-immunité était négatif (anticorps anti-ilots et anti-GAD pour le diabète, anti-TPO, anti-transglutaminases et anti-endomysium). L'échographie abdominale était sans anomalies et la radiographie osseuse était normale.

L'étude génétique était en faveur d'un syndrome de Wolcott-Rallison, confirmé par la découverte d'une nouvelle mutation c.449deIA du gène EIF2AK3, trouvée chez M.K. à l'état homozygote et chez ses parents à l'état hétérozygote.

M.K. a fait 5 épisodes d'insuffisance hépatocellulaire avec cytolysse très importante + ictère cholestatique nécessitant souvent l'hospitalisation, souvent suite a une infection ou des épisodes de vomissements :

1^{er} épisode : 9 mois

2^{ème} épisode : 18 mois

3^{ème} épisode : 21 mois

4^{ème} épisode : 29 mois

5^{ème} épisode : 32 mois

La sérologie hépatique était négative, cerruleoplasmine et cupremie sont normaux, une biopsie hépatique a été faite objectivant une cirrhose micronodulaire.

Elle a présenté un retard des acquisitions psychomotrices avec retard du langage, et une marche ataxique.

A l'âge de 6 ans M.K. a présenté une hypothyroïdie périphérique mise sous levothyrox, l'échographie cervicale était normale.

A l'âge de 8 ans M.K. a présenté des crises convulsives cloniques et elle a été mise sous phénobarbital « gardénil », l'EEG et TDM cérébrale réalisés sont normaux.

Sur le plan métabolique : bon contrôle glycémique sous faible dose d'insuline, le dernier HbA1c était à 6,1% (11/2013)

Retard staturo-pondéral : taille à > -4DS, et poids à -3DS.

La dernière consultation remonte au 07/04/2014 : taille à 101 cm, poids à 15 kg, toujours sous schéma conventionnel d'insuline : 8,5 UI/j soit 0,5 UI/kg/j.

Observation n° 3 : il s'agit de B.Y., enfant de sexe masculin, issu d'un mariage consanguin, d'une grossesse menée à terme avec poids de naissance de 2900g (-1DS). Grand-mère diabétique type 2.

Le 07/03/2013, Y.B. a présenté des vomissements et des crises incessantes associées à un état de polyurie, et importante impétance à l'eau, le tout évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée, et altération de l'état général, motivant la consultation à Tanger où un bilan a été fait objectivant une hyperglycémie à 6,20g/l et un HbA1c à 11% alors B.Y. a été hospitalisé en privé où il a bénéficié d'une perfusion, insulinothérapie sous-cutanée (20 UI en IVD) et traitement symptomatique puis fut adressé au service de diabétologie pédiatrique Rabat le 11/03/2013 pour complément de prise en charge. En P2, Y.B. a été mis sous schéma conventionnel d'insulinothérapie à dose de 0,7 UI/kg/j.

Le bilan biologique a objectivé une hyperglycémie à 6,2g/l, une réserve alcaline à 18mEq/l, une fonction rénale correcte, et une hyperkaliémie à 6,20mEq/l. L'HbA1c était à 11%.

Le bilan lipidique a objectivé une hypertriglycéridémie à 5,99g/l.

Le bilan hépatique et le bilan thyroïdien étaient normaux.

Le bilan d'auto-immunité réalisé était négatif (anticorps anti-GAD, anti-ilots, anti-gliadine et anti-TPO). Le peptide C était bas à 0,34 pmol/l.

La radiographie osseuse était normale.

L'échographie abdomino-pelvienne a trouvée une cryptorchidie avec pancréas de morphologie normale.

L'étude génétique a objectivé une mutation à l'état homozygote de l'exon du gène EIF2KA3 responsable d'un syndrome de Wolcott-Rallison.

B.Y. est actuellement âgé de 5 ans, vu régulièrement en consultation, il présente un retard à la marche : 1 an et 4 mois, il faisait des hypoglycémies obligeant l'arrêt d'actrapid ; dernière consultation remonte au juillet 2014. HbA1c à 7,5%, il fait toujours des hypoglycémies mineures sous 3 UI/j d'insulatard.

Observation n° 4 : il s'agit de H.I., enfant de sexe masculin, né le 08/01/2006, issu d'un mariage consanguin, d'une grossesse suivie menée à terme avec un poids de naissance de 2850g. Grand-père diabétique type 2.

Il a été opéré à deux reprises pour fracture du fémur gauche à l'âge de 2 ans et 5 ans, puis à l'âge de 8 ans pour luxation congénitale de la hanche.

L'histoire de son diabète remonte à l'âge de 40 jours, par l'installation d'un coma acido-cétosique pour lequel il a été hospitalisé pendant 18 jours, puis sous insulinothérapie « basal-bolus » humalog : 3-3-3UI et Lantus : 12UI le soir. Il présente un retard staturo-pondéral dès l'âge de 1 an, et un retard psychomoteur. Le patient a bénéficié alors d'un suivi régulier chez un endocrinologue adulte durant toutes ces années.

H.I fut adressé au service de diabétologie pédiatrique Rabat à l'âge de 12 ans et 5 mois pour retard staturo-pondéral associé à son diabète. L'examen clinique retrouve un patient en bon état général, une taille à 116 cm (-04 DS) un poids à 24 kg (-02 DS), un strabisme congénital, une inégalité des membres inférieurs avec genou valgus, pied plat bilatéraux.

Le bilan hépatique et le bilan thyroïdien étaient normaux.

Le bilan d'auto-immunité réalisé était négatif (anticorps anti-GAD, anti-ilots, anti-gliadine et anti-TPO). Le peptide C était bas à 0,23 pmol/l.

GH: 2,10 mUI/l

L'IGF-1 : 314 ng/ml ,

L'âge osseux estimé à 6-7 ans pour un âge chronologique de 8 ans selon l'Atlas de Greulich et Pyle.

L'échographie abdomino-pelvienne était normale.

L'étude génétique a objectivé une mutation à l'état homozygote de l'exon du gène EIF2KA3 responsable d'un syndrome de Wolcott-Rallison

H.I. est actuellement âgé de 12 ans, vu régulièrement en consultation, sous insulinothérapie « basal-bolus » : Humalog : 3-3-3 et Lantus 15 UI le soir.

III. Discussion

Le syndrome de Wolcott-Rallison est une affection autosomique récessive rare, décrite pour la première fois par Wolcott en 1972 [58], il est caractérisé par un diabète néonatal permanent insulino-dépendant, non auto-immun, qui apparaît dans les premiers mois de la vie, généralement avant l'âge de 6 mois, avec une dysplasie osseuse intéressant les épiphyses et les métaphyses des os longs, le pelvis et le rachis, et d'autres anomalies [2,3,4] :

- Episodes récurrents de cytolysse hépatique aigue, spontanément résolutifs, avec possibilités d'évolution vers une insuffisance hépatique chronique.
- Insuffisance pancréatique exocrine
- Insuffisance rénale
- Retard mental
- Neutropénie.

C'est la première cause à évoquer devant un DNNP avec consanguinité des parents [3]. Il est secondaire à des mutations du gène EIF2AK3 (pancreatic eukaryotic initiation factor 2 α kinase 3), localisé sur le bras court du chromosome 12 [4,5], exprimé par les cellules β , et qui code pour une protéine transmembranaire (PERK), localisée dans le RE, qui détecte l'accumulation des protéines mal repliées, et régénère en réponse, les réactions adéquates pour maintenir l'intégrité cellulaire. [4]

En effet quand cette protéine transmembranaire (PERK) détecte l'accumulation des protéines de structure anormale (par défaut de repliement), elle active l'EIF2AK3 qui conduit à une phosphorylation inhibitrice de l'EIF2 (facteur initiateur de la traduction chez les eucaryotes), ce qui diminue la synthèse protéique, et en même temps augmente l'expression des facteurs de transcription qui régulent le métabolisme des acides aminés, et l'apoptose cellulaire. Ainsi, une mutation inactivatrice du gène EIF2AK3 conduit à l'augmentation anormale de la synthèse protéique malgré l'accumulation dans le RE des protéines de conformation et de structure anormale, ce qui majore l'état de stress au niveau du réticulum endoplasmique, et déclenche l'apoptose des cellules beta, [4,6,7,8]

Il a été également démontré que le dysfonctionnement de ce gène au niveau des ostéoblastes est responsable d'une ostéopénie. [9]

Cependant, ces mécanismes physiopathologiques n'expliquent pas tous les aspects cliniques associés au syndrome.

Dans la majorité des cas rapportés dans la littérature, les mutations du gène EIF2AK3 trouvées étaient à l'état homozygote (39/42 cas), et des mutations complexes à l'état hétérozygote ont été trouvées seulement chez 3/42 cas. [3,10]

Cliniquement, le syndrome de Wolcott-Rallison est caractérisé par [4] :

- Diabète néonatal : il est constatant et obligatoire pour le diagnostic, il est insulino-dépendant et non auto-immun, apparaissant généralement avant l'âge de 6 mois, cependant quelques cas rapportés dans la littérature ont été diagnostiqués à l'âge de 30 mois. dans notre étude, tous nos patients ont un diabète néonatal permanent secondaire à un syndrome de wolcott-rallison, diagnostiqué avant l'âge de 6 mois. ils sont tous sous insulinothérapie.

- Manifestation osseuse : caractérisées par une dysplasie osseuse épiphyso-métaphysaire, qui atteint les os long, le pelvis, et les corps vertébraux surtout du rachis dorsolombaire, responsable d'une cyphose thoracique ou hyperlordose lombaire, associée à une déminéralisation osseuse généralisée et une ostéopénie, exposant à un risque élevé des fractures osseuses. Sur le plan radiologique, on assiste à une dysplasie acétabulaire qui peut se compliquer d'une luxation de la tête fémorale et d'un aplatissement en coxa plana des épiphyses fémorales. Cliniquement, ces anomalies se manifestent par des difficultés à la marche, avec le plus souvent une marche dandinante. Ces manifestations sont typiquement présente chez la patiente 1, présentant un syndrome de Wolcott-Rallison, avec marche dandinante, une déminéralisation osseuse diffuse, un bilan phosphocalcique perturbé, un remaniement articulaire coxo-fémoral, une dysplasie bilatérale sévère des deux hanches avec coxa plana, et un aplatissement des plateaux tibiaux avec dysplasie des épiphyses. Cette patiente a été hospitalisée la première fois au service à l'âge de 12ans pour un bilan d'ostéoporose généralisée découverte suite à un bilan radiologique réalisé pour fracture de tibia, et une luxation bilatérale des deux hanches. La patiente a été mise sous traitement pour son ostéoporose puis elle a été opérée pour sa luxation.

Une dysplasie osseuse a été également trouvées chez la patiente 2, mais moins sévère par rapport à la patiente 1, avec un bilan phosphocalcique normal.

- Dysfonctionnement hépatique : typiquement caractérisée par des épisodes récurrents de cytolysse hépatique de sévérité variable. Ils sont spontanément résolutifs, mais peuvent mettre en jeu le pronostic vital, avec une insuffisance hépatocellulaire (IHC) aigue. Ils sont souvent favorisés par des infections modérées comme les infections des voies aériennes. ils peuvent compliquer le diabète et rendre sa gestion assez difficile par des hypoglycémies, ou peuvent se compliquer de troubles de conscience voire coma dans les formes sévères d'IHC. Ce sont les troisièmes manifestations par ordre de fréquence, caractéristiques du syndrome de Wolcott-Rallison après le DNN et la dysplasie osseuse. Dans notre étude, ces manifestations sont typiquement trouvées chez la patiente 2, qui a présenté des épisodes récurrents de cytolysse hépatique fébrile avec des insuffisances hépatiques spontanément résolutives, favorisées par des infections aiguës de la sphère ORL. Au cours de ces épisodes, la patiente 2 a présente des hypoglycémies avec arrêt momentanée de l'insuline.

- Insuffisance rénale : dans notre étude, la patiente 1 a présenté une insuffisance rénale à l'âge de 18 ans sans rapport avec l'évolution du diabète.
- Insuffisance pancréatique exocrine : elle est rare, rapporté chez 8/30 patients dans la série de Ouzbek et al [11]. Dans certains cas de Wolcott-Rallison avec insuffisance pancréatique globale, une hypotrophie de pancréas a été trouvée à l'échographie ou à l'IRM [12,13].
- Retard psychomoteur et retard mental voire épilepsie. Dans notre étude, la patiente 2 présentent un retard des acquisitions psychomotrices, avec des crises convulsives tonico-cloniques généralisées, mise sous traitement anticonvulsivant, l'EEG et la TDM sont normaux.
- Hypothyroïdie : rapportée chez la patiente 2 dans notre série.
- Neutropénie
- Infections à répétition : dans notre série, la patiente 2 présente des infections ORL, surtout des otites à répétition, souvent à l'origine de la décompensation de l'hépatopathie, le bilan n'a objectivé aucune neutropénie ou déficit immunitaire associé.

Le pronostic de cette maladie reste sévère, et les patients atteints décèdent généralement à un âge jeune.

Il est lié à l'insuffisance rénale et surtout au dysfonctionnement hépatique : les patients qui ont survécu jusqu'à l'âge de 35 ans, ne présentaient pas de dysfonctionnement hépatique.

A la phase terminale les patients présentent généralement une fièvre et un syndrome pseudo-grippal, puis une défaillance multi-viscérale dominée par l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépato cellulaire parfois associée à une encéphalopathie. [4]

IV. Conclusion

Au total, l'incidence du syndrome de Syndrome de Wolcott-Rallison est très faible. Le diagnostic du syndrome de Wolcott-Rallison doit être envisagé devant les patients ayant un diabète néonatal avec atteinte multi-viscérale. Un interrogatoire bien mené avec un examen clinique complet permet d'orienter le diagnostic et l'attitude thérapeutique, mais seule l'étude génétique qui constitue l'examen clé pour confirmer le diagnostic.

CONFLIT D'INTERET :

Nous n'avons pas de conflit d'intérêt en rapport avec cet article

Bibliographie

- [1]. Wolcott CD, Rallison MV: Infancy-onset diabetes mellitus and multiple epiphyseal dysplasia. *J Pediatr* 1972, 80:292-297.
- [2]. Valerie Senee, Krishna M. Vattam, Marc Delepine et Al ; Wolcott-Rallison Syndrome Clinical, Genetic, and Functional Study of Mutations and Suggestion of Genetic Heterogeneity; *DIABETES*, VOL. 53, JULY 2004
- [3]. Shruti Khare & Manjunath Ramappa Goroshi et Al; Wolcott Rallison Syndrome: A Rare Inherited Diabetes Mellitus ; *Indian J Pediatr* 2014
- [4]. Julier and Nicolino; Wolcott-Rallison syndrome ; *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010, 5:29
- [5]. Delepine M, Nicolino M, Barrett T, et al. EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2-alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome. *Nat Genet* 2000;25:406 9.
- [6]. Wek RC, Cavener DR: Translational control and the unfolded protein response. *Antioxid Redox Signal* 2007, 9:2357-2371.
- [7]. Eizirik DL, Cardozo AK, Cnop M: The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008, 29:42-61.
- [8]. S Brickwood, D T Bonthron, L I Al-Gazali et Al; Wolcott-Rallison syndrome: pathogenic insights into neonatal diabetes from new mutation and expression studies of EIF2AK3 ; *J Med Genet* 2003;40:685 689
- [9]. Wei J, Sheng X, Feng D, McGrath B, Cavener DR: PERK is essential for neonatal skeletal development to regulate osteoblast proliferation and differentiation. *J Cell Physiol* 2008, 217:693-707.
- [10]. Rubio-Cabezas O, Patch AM, Minton JA, Flanagan SE, et al; Wolcott-Rallison syndrome is the most common genetic cause of permanent neonatal diabetes in consanguineous families. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4162 70.
- [11]. Ozbek MN, Senée V, Aydemir S et Al; Wolcott-Rallison syndrome due to the same mutation (W522X) in EIF2AK3 in two unrelated families and review of the literature. *Pediatric Diabetes* 2010, 11:279-285.
- [12]. Castelnau P, Le Merrer M, Diatloff-Zito C, Marquis E, Tete MJ, Robert JJ: Wolcott- Rallison syndrome: a case with endocrine and exocrine pancreatic deficiency and pancreatic hypotrophy. *Eur J Pediatr* 2000,159:631-613.
- [13]. Bin-Abbas B, Al-Mulhim A, Al-Ashwal A: Wolcott-Rallison syndrome in two siblings with isolated central hypothyroidism. *Am J Med Genet* 2002, 111:187-190.

Dr Salma FARIH,etal. "Syndrome De Wolcott-Rallison : A Propos De 4 Cas." *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, 19(4), 2020, pp. 42-46.